

Aus dem physiologisch-chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hemmung verschiedener Phosphodiesterasen für zyklisches Adenosinmonophosphat durch Theophyllin und Pentifyllin

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Michael Freiherr von Pölnitz
aus Frankfurt am Main

Mainz 1974

Aus dem physiologisch-chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hemmung verschiedener Phosphodiesterasen für zyklisches Adenosinmonophosphat durch Theophyllin und Pentifyllin

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Michael Freiherr von Pölnitz
aus Frankfurt am Main

Mainz 1974

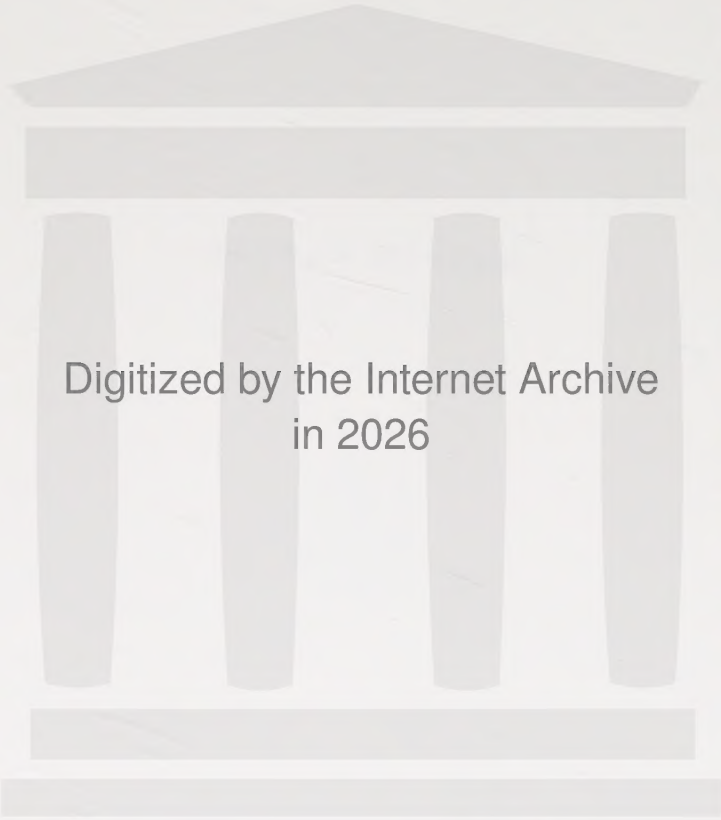


Fachbereichsdekan: Prof. J. Grote

Referent: Prof. K.H. Bäßler

Korreferent: Prof. K.J. Netter

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

Einleitung	Seite 2
Problemstellung	Seite 9
Methoden	Seite 10
Ergebnisse und Diskussion	Seite 13
1) Einfluss von Theophyllin und Pentifyllin auf die Rinderherzspezifische und Ratten- hirnspezifische Phosphodiesterase für cAMP.	
2) Einfluss von Albumin auf die PDE-Hemmung durch Pentifyllin und Theophyllin	
3) Hemmungscharakteristika (Kinetik) von Theo- phyllin und Pentifyllin auf die Rinderherzspe- zifische Phosphodiesterase für zyklisches Adenosinmonophosphat	
Zusammenfassung	Seite 21
Bibliographie	Seite 23

EINLEITUNG

Als vor mehr als 25 Jahren Earl W. SUTHERLAND und seine Gruppe die einzelnen Reaktionsschritte näher zu untersuchen begannen, die bei Adrenalinausschüttung zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen, wußte er noch nicht, daß er dabei auf ein epochemachendes kleines Molekül stoßen sollte: das zyklische 3'5'-Adenosinmonophosphat, heute als zyklisches AMP bekannt.

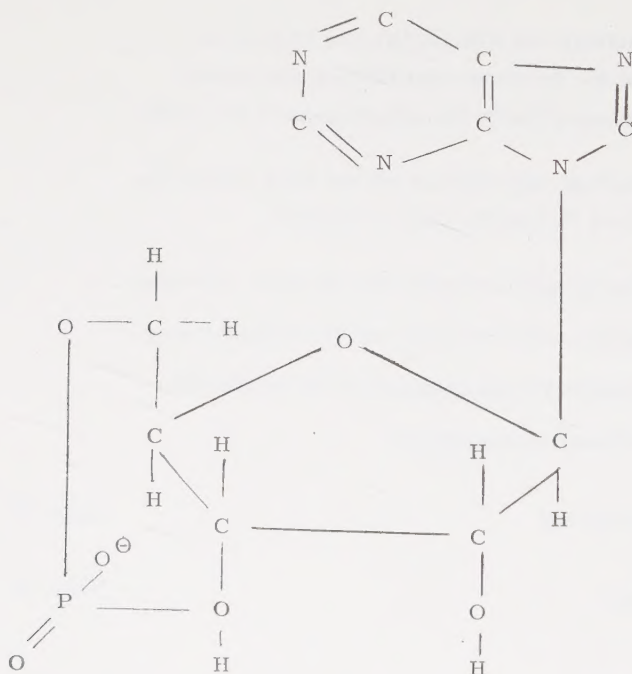


Fig.: 1 Formel des 3'5'-zyklischen Adenosinmonophosphats

Zur raschen Freisetzung von Glukose aus der Leberzelle ins Blut muß Glykogen gespalten werden, dazu sind mehrere Teilreaktionen erforderlich, nur auf den ersten Reaktionsschritt (der Umwandlung des Glykogens in Glukose-1-phosphat) hat Adrenalin Einfluß.

SUTHERLAND fand zunächst folgende Zusammenhänge:

Glykogen wird durch eine Phosphorylase zu Glukose-1-phosphat gespalten. Die Phosphorylase muß dazu aus einer inaktiven in eine aktive Form überführt werden, dies bewirkt das Enzym Phosphorylase-Kinase. Aber auch dieses Enzym muß erst aktiviert werden, durch ein drittes Enzym, die Phosphorylasekinase-Kinase. An diesem letzten Enzym greift das zyklische Adenosinmonophosphat regulierend an. Wie aber entsteht nun dieses zyklische AMP?

SUTHERLAND war bekannt, daß sich die letztgenannten drei Enzyme im Zytoplasma der Zelle befinden. Adrenalin jedoch konnte die Phosphorylase in einem Zytoplasmapräparat nicht aktivieren. Deshalb inkubierte SUTHERLAND ein Zellmembranpräparat mit Adrenalin, erhitze das Gemisch nach Inkubation, denaturierte dadurch zur Adrenalinwirkung benötigte Enzyme (Eiweiße) und gab diesem Gemisch nun ein zellfreies Phosphorylasepräparat hinzu. Diesmal beobachtete er eine Erhöhung der Aktivität der Phosphorylase. Diese Steigerung mußte

durch einen hitzestabilen Faktor bewirkt sein. Der Faktor war das zyklische Adenosinmonophosphat (25).

In der Zellmembran fand SUTHERLAND ein Enzymsystem, die Adenylzyklase, die die Bildung von zyklischem AMP aus ATP katalysiert. Die Wirkung des Adrenalins erklärte er sich nun folgendermassen: Das Hormon reagiert mit einem auf der "Aussenwand" der Zellmembran sitzenden Rezeptor, dieser aktiviert auf noch ungeklärte Weise die Adenylzyklase. Ist dieser Rezeptor ein Teil des Adenylzyklasesystems, wie es ROBISON, BUTCHER und SUTHERLAND (18) vermuten, oder welche Verbindung besteht zwischen ihm und der Adenylzyklase?

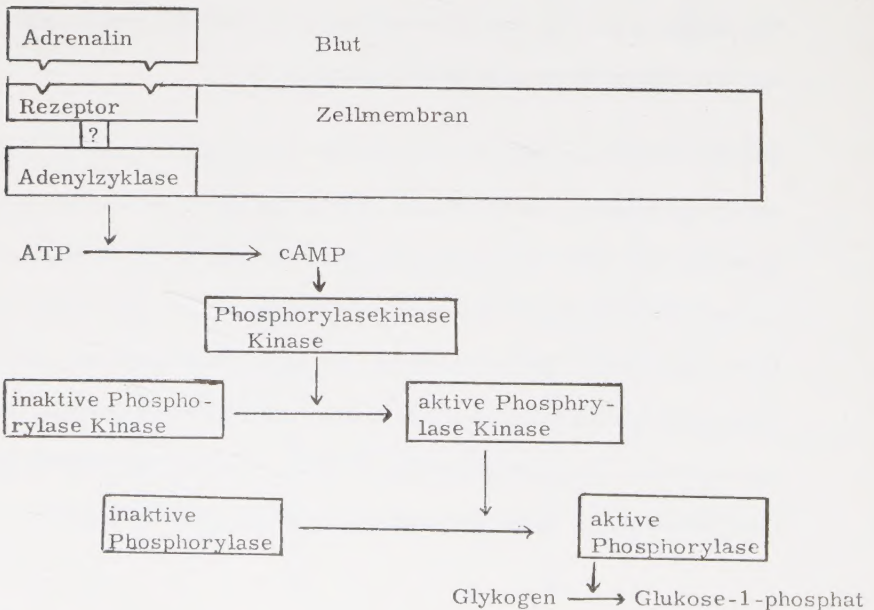


Fig.: 2 Abbau des Glykogens zu Glukose-1-phosphat

Earl W. SUTHERLANDs großes Verdienst, später mit dem Nobelpreis für Medizin (1971) ausgezeichnet, war es, diesen einmal gefundenen Wirkungsmechanismus eines Hormones, des Adrenalins, zu verallgemeinern und eine These aufzustellen, nach der das zyklische Adenosinmonophosphat die Wirkung vieler Hormone und regulatorisch eingreifender Moleküle in der Zelle vermittelt (6).

Das Hormon, der sogenannte "first messenger" findet an seiner Wirkzelle einen spezifischen Rezeptor, über den es die Adenylzyklase stimulieren kann. Das vermehrt gebildete zyklische AMP, der sogenannte "second messenger" tritt in Aktion, meistens durch die Stimulierung einer Proteinkinase. So wird eine Information aus dem extrazellulären Raum über das System der Adenylzyklase auf intrazelluläre Kompartimente übertragen. Eine Schilddrüsenzelle z.B. antwortet auf diesen "second messenger" cAMP mit einer vermehrten Thyroxinsekretion, eine Leberzelle mit gesteigerter Umwandlung von Glykogen in Glukose etc.

Ein zweites Enzym, das für die Regulation der cAMP-Konzentration Bedeutung hat, ist ein relativ spezifisches Enzym, das die Hydrolyse von cAMP zu 5' -AMP katalysiert: die Phosphodiesterase (19). Sie ist in allen tierischen Geweben zu finden, wurde aber bisher noch nicht

rein gewonnen, was die Vermutung nahelegt, daß die Phosphodiesterase - im folgenden kurz PDE - mehr ein Enzymsystem als ein einzelnes Enzym repräsentiert.

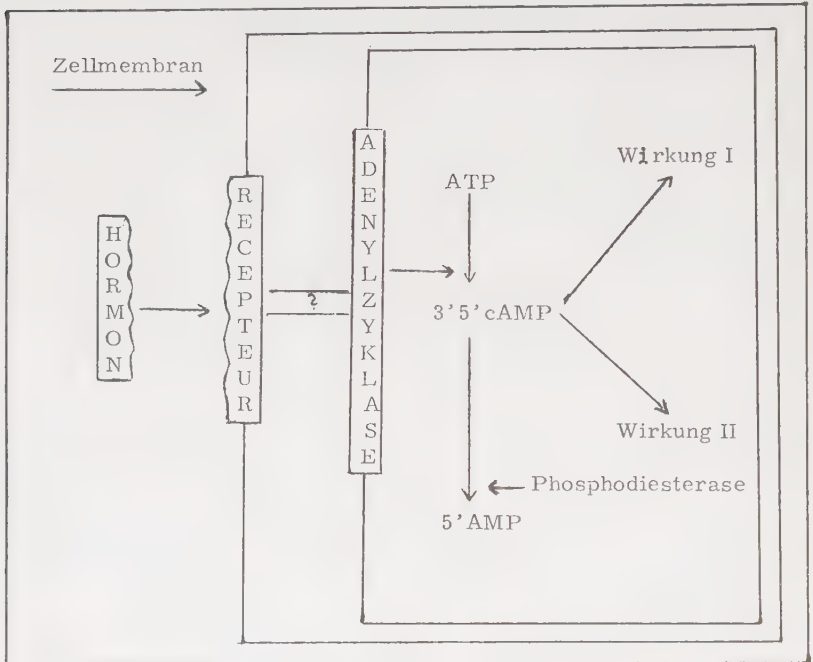


Fig.: 3 Allgemeines Schema einer Hormonwirkung

Heute scheint es so, daß nur die Hormone von Steroidstruktur nicht über diesen 2. Botschafter agieren (24). Die Tabelle 1 soll die vielartigen Wirkungen des cAMP, die bis heute gefunden wurden, verdeutlichen.

Tabelle 1

Hauptwirkungen des zyklischen AMPs in der Zelle

Zelluläre Aktivität bzw. induziertes Enzym	Gewebe bzw. Organ	Art der Wirkung
Phosphorylase	Verschiedene (Leber ...)	Steigerung
Glykogen synthetase	Verschiedene (Leber, Muskel ...)	Verminderung
Protein-kinase	Verschiedene (Leber....)	Verminderung
Induktion der Tyrosintransferase	Leber	Steigerung
Induktion der Phosphoenolpyruvat Karboxykinase	Leber	Steigerung
Induktion der Serindehydratase	Leber	Steigerung
Induktion der β -Galaktosidase	Bakterien	Steigerung
Allgemeine Proteinsynthese	Verschiedene	Verminderung
Glykoneogenese	Leber	Steigerung
Ketogenese	Leber	Steigerung
Lipolyse	Fettgewebe	Steigerung
Steroidogenese	Verschiedene	Steigerung
Wasserpermeabilität	Epithelgewebe	Steigerung
Ionenpermeabilität	Verschiedene	Steigerung
Kalziumresorption	Knochen	Steigerung
Nierensekretion	Niere	Steigerung
Kontraktilität	Herzmuskel	Steigerung
Spannung bzw. Motilität	Glatte Muskulatur	Verminderung
Membranpotential	Glatte Muskulatur	Hyperpolarisation
Aufbau von Aminosäuren	Leber - Uterus	Steigerung
Aufbau von Aminosäuren zu Proteinen	Fettgewebe	Verminderung
Klärfaktor	Fettgewebe	Verminderung
Sekretion von Amylase	Parotis	Steigerung
Sekretion von Insulin	Pankreas	Steigerung
Sekretion von ACTH	Hypophysenvorderlappen	Steigerung
Sekretion von LSH	Hypophysenvorderlappen	Steigerung
Sekretion von LTH	Hypophysenvorderlappen	Steigerung
Sekretion der Schilddrüsenhormone	Schilddrüse	Steigerung
Freisetzung von Acetylcholin	Nervenendigungen	Steigerung
Freisetzung von Histamin	Leukozyten	Verminderung
Sekretion von HCl	Belegzellen	Steigerung
Entladungsfrequenz	Purkinjezellen	Verminderung
Synthese von RNA	Bakterien	Steigerung
Zelluläre Entwicklung	Karzinomzellen	Verminderung

Mehrere Substanzen hemmen bzw. fördern 'in vitro' die Aktivität der PDE, wie zum Beispiel die Methylxanthine, besonders das Theophyllin und seine Derivate (5), das Papaverin (11) und andere. Theoretisch müßten diese Substanzen somit die zelluläre cAMP-Konzentration 'in vivo' ebenfalls beeinflussen. Die größere Bedeutung solcher PDE-hemmenden Substanzen liegt in der durch sie bewirkten Potenzierung der Wirkungen von Hormonen und Substanzen, die die Adenylzyklase stimulieren.

Selbst in Dosen, die wenig oder keine Eigenwirkung zeigen, potenziert Theophyllin sowohl 'in vitro' als auch 'in vivo' die Wirkungen von Katecholaminen, TSH, Glukagon, Parathormon und anderen auf viele Gewebe (20). TRINNER et al. (27) fanden, daß eine durch eine PDE-Hemmung erhöhte Konzentration von zyklischem AMP unter anderem auch eine relaxierende Wirkung auf arterielle Gefäße hat. Bei Versuchen an der Ratte hat Theophyllin (11), entsprechend seiner hemmenden Wirkung auf die Phosphodiesterase, dosisabhängig einen relaxierenden Effekt auf die Aorta (26). Eine Untersuchung verschiedener Xanthine ist deshalb von größerem Interesse.

In der Großhirnrinde wurden die höchsten Konzentrationen der Phosphodiesterase gefunden (7, 28). Man könnte daher erwarten, daß

PDE-Inhibitoren vom Xanthintyp die cAMP-Konzentration im Gehirn zu erhöhen vermögen, vorausgesetzt sie sind membrangängig. Es gibt noch dazu eine Reihe wichtiger Gehirnreaktionen, die durch cAMP-aktivierte Proteinkinasen oder Histonkinasen beschleunigt werden, wie z.B. die Proteinsynthese im Neuron und die Entwicklung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses (12, 13). Auch die Wirkung angstherabsetzender Medikamente könnte mit dem cAMP-System zusammenhängen (3).

Vom positiven Einfluß des Methylxanthins Pentifyllin - 1-hexyl-3,7,-dimethylxanthin; Hauptwirksubstanz in Cosaldon^R - auf Patienten mit zerebralen Gefäßstörungen und auf das Ausfallen psychologischer Tests nicht nur an geistig Behinderten (10) , sondern auch an Gesunden (1) wurde bereits mehrfach berichtet. Pentifyllin erhöht die Durchblutung und Ernährung des Gehirns (4, 17). Vor kurzem wurde gezeigt, daß Pentifyllin die Phosphodiesterase in menschlichen Nabelschnurgefäßen inhibiert (22).

PROBLEMSTELLUNG

Es soll untersucht werden, ob den bekannten klinischen Wirkungen eines bestimmten Xanthins, Theophyllin bzw. Pentifyllin, hemmende Wirkungen auf die Phosphodiesterase eines besonderen Organes entsprechen.

Hierzu wurden folgende Versuche durchgeführt:

1. Der Einfluß von Theophyllin und Pentifyllin auf die Rattenhirnspezifische und Rinderherzspezifische Phosphodiesterase für zyklisches Adenosinmonophosphat
2. Der Einfluß von Albumin auf die Phosphodiesterase-Hemmung durch Theophyllin und Pentifyllin
3. Hemmungscharakteristika (Kinetik) von Theophyllin und Pentifyllin auf die Rinderherzspezifische Phosphodiesterase für cAMP.

Ein positiver Ausfall der Versuche liesse die Vermutung zu, daß auch 'in vivo' die beiden untersuchten Methylxanthine über das zyklische AMP-System wirkten.

METHODEN

Grundlage der Versuche war die Bestimmung der Phosphodiesterase-aktivität mit markiertem cAMP nach PÖCH (16).

Das Inkubationsgemisch besteht aus:

1. Phosphodiesterase ($10 \mu\text{l}$ der gereinigten PDE-Suspension in 25 ml H_2O gelöst, dann 1 : 10 verdünnt)
2. dem Substrat cAMP + markiertem cAMP
($2,419 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)
3. dem Inhibitor - Theophyllin oder Pentifyllin -
bzw. Wasser als Kontrolle
(in Konzentrationen von $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ bis $1 \times 10^{-3} \text{ M}$)

Nach Inkubation wird die Hydrolyse des cAMP zu 5'-AMP durch Zusatz von 0,2 ml ZnSO_4 (0,17 M) gestoppt. Abkühlen im Eisbad unterstützt die Wirkung des ZnSO_4 . Anschließend werden durch 0,2 ml Ba(OH)_2 (0,15 M) alle Reaktionsprodukte außer dem verbleibenden Substrat cAMP präzipitiert. Nach 10-minutigem Zentrifugieren bei $2000 \times g$ werden 0,1 ml des Überstandes in 10 ml Szintillatorflüssigkeit pipettiert. Jede Probe wird in einem Packard-Zähler für zehn Minuten gezählt. Aus den Kontrollen mit Wasser kann man das Maximum des Umsatzes an cAMP bestimmen. Relativ dazu berechnet sich der durch die Xanthine gehemmte Umsatz. Da die Inkubationszeit bekannt ist, läßt sich die Geschwindigkeit = Substratumsatz/Zeiteinheit leicht berechnen. Die Michaeliskonstante der

PDE und die Inhibitorkonstanten für Theophyllin und Pentifyllin sind damit leicht aus dem Lineweaver-Burk- bzw. Dixon-Diagramm zu entnehmen (9).

Die spezifische Aktivität des an Position 8 markierten 8-H³-cAMPs war 20Ci/mM (Amersham/England). Es wurde 30 Minuten lang bei 37° inkubiert. Bei den kinetischen Bestimmungen wurde nur 15 Minuten lang inkubiert, um so möglichst nahe an die Anfangsgeschwindigkeit heranzukommen.

In den kinetischen Experimenten wurde mit vier verschiedenen Xanthinkonzentrationen gearbeitet. Alle Werte wurden im Durchschnitt in 10 Versuchen gefunden.

Die gereinigte Rinderherz PDE wurde von der Firma Boehringer/Mannheim bezogen. In diesen Experimenten wurden ebenfalls vier verschiedene Xanthinkonzentrationen untersucht. Jeder Wert wurde aus sieben Bestimmungen gefunden.

Die Phosphodiesterase vom Rattenhirn wurde folgendermassen gewonnen:

Weisse Wistar-Ratten wurden ausgeblutet. Ein Gramm Rattenhirn wurde in einem Glas-zu-Glas Homogenisator mit dem 25-fachen Volumen einer 0,1 M pH 7,4 Tris-Pufferlösung homogenisiert.

Dieses Homogenat wurde eine Stunde bei 50 000 x g und 4° C zentrifugiert. Der Überstand wurde im gleichen Tris-Puffer 1:10 volumenanteilig gelöst und als Phosphodiesteraselösung benutzt.

In der dritten Versuchsreihe wurde der Einfluß von humanem Serumalbumin (Behringwerke/Marburg an der Lahn) auf die durch Xanthine bewirkte Hemmung der RinderherzPDE untersucht. Die Konzentration des Albumins war $2,5 \times 10^{-4}$ M, die Konzentration der Xanthine 5×10^{-4} M. Die Anzahl der Versuche war n = 5.

ERGEBNISSE und DISKUSSION

1. Einfluß von Theophyllin und Pentifyllin auf die Rattenhirnspezifische bzw. Rinderherzspezifische Phosphodiesterase für zyklisches Adenosinmonophosphat.

Die Aktivität der Phosphodiesterase vom Rattenhirn wurde zu 19,7 µg/Stunde/mg Nassgewicht des Gewebes gefunden. Die für verschiedene Theophyllin- und Pentifyllinkonzentrationen gefundenen Werte wurden in ein Diagramm : PDE-Hemmung gegen Inhibitorkonzentration aufgetragen. (Fig. 4)

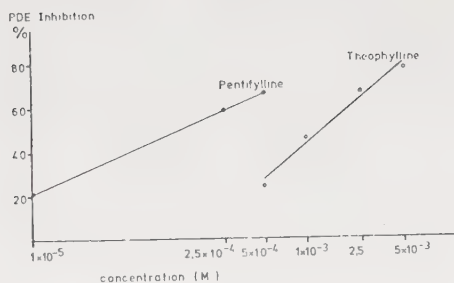


Fig.: 4 Hemmung der RattenhirnPDE durch Theophyllin und Pentifyllin in halblogarithmischer Auftragung

Für Pentifyllin wurde I_{50} zu $1,2 \times 10^{-4}$ M und für Theophyllin zu $1,4 \times 10^{-3}$ M abgelesen.

Pentifyllin zeigt somit eine stärkere Hemmung auf die Rattenhirn-PDE als Theophyllin.

Die Versuchsergebnisse zeigen also deutlich, daß Pentifyllin einen positiven Einfluß auf den Metabolismus des Rattenhirns hat und stimmen mit den klinischen Beobachtungen überein (1, 10). Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß 'in vivo' Pentifyllin das "energy charge potential" (ATKINSON (2)) und die Kon-

zentration an energiereichen Phosphaten auch stärker fördert als Theophyllin.

Auch als Inhibitoren der RinderherzPDE wurden Theophyllin und Pentifyllin untersucht. (Fig. 5) Folgende I_{50} -Werte wurden gefunden:

Theophyllin	$3,3 \times 10^{-4} M$
Pentifyllin	$1,3 \times 10^{-4} M$

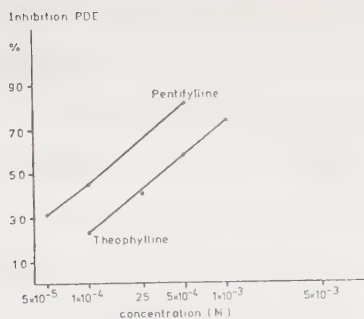


Fig.: 5 Hemmung der RinderherzPDE durch Theophyllin und Pentifyllin in halblogarithmischer Auftragung.

Somit wird der gleiche Potenzbereich wie in dem vorangegangenen Versuch beobachtet; jedoch war der Unterschied zwischen Pentifyllin und Theophyllin signifikant kleiner.

Die Versuchsergebnisse deuten auf eine gewisse Spezifität von Pentifyllin als Inhibitor von Gehirnposphodiesterasen hin.

2. Der Einfluß von humanem Serumalbumin auf die RinderherzPDE-Hemmung durch Theophyllin und Pentifyllin

Diese Experimente wurden durchgeführt, um einen möglichen Einfluß von humanem Serumalbumin auf die Hemmung der RinderherzPDE-Hemmung durch Theophyllin und Pentifyllin aufzudecken. Die Ergebnisse dieser Versuche sind der Tabelle 2 zu entnehmen (Seite 17). Nach dieser Tabelle hat Albumin offensichtlich eine größere Wirkung auf Pentifyllin als auf Theophyllin. Besonders deutlich werden diese Resultate wenn man das Hemmungsverhältnis der Xanthine mit und ohne Albumin vergleicht. Statistisch ist der Unterschied der PDE-Hemmung durch Pentifyllin mit und ohne Albumin hoch signifikant.

Eine mögliche Bedeutung dieses Albumineinflusses auf das Pentifyllin läge in seiner Depotwirkung für das Xanthin.

Tabelle 2

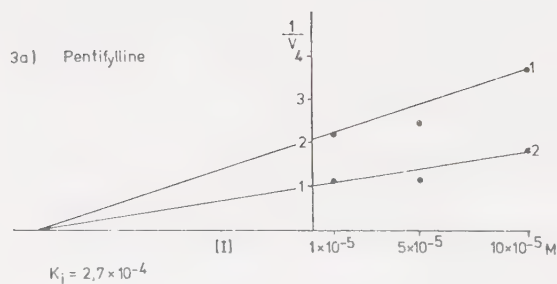
Einfluß von humanem Serumalbumin auf die RinderherzPDE-
Hemmung durch Theophyllin und Pentifyllin.

Mittelwerte, Standard und Abweichungen und Testergebnis

	Theophyllin	Pentifyllin
	(Konzentration 5×10^{-4} M)	
Hemmung		
in % $\pm$ S.D.		
ohne Albumin	58,8 $\pm$ 1,8	83,8 $\pm$ 3,9
Hemmung		
in % $\pm$ S.D.		
mit Albumin	54,4 $\pm$ 3,2	46,4 $\pm$ 4,7
Hemmungsverhältnis		
ohne/mit Albumin	1,08	1,80
Statistische Signifikanz	o.S.	$P < 0,005$
(nach dem T-Test)		
o.S. = ohne Signifikanz		
Anzahl der Versuche: n = 5		

3. Hemmungscharakteristika (Kinetik) von Theophyllin und Pentifyllin auf die Rinderherz-spezifische Phosphodiesterase für zyklisches Adenosinmonophosphat

Die dosisabhängige Hemmung der Aktivität der RinderherzPDE in Gegenwart der Xanthine Theophyllin und Pentifyllin ist ebenfalls aus den in Fig. 6a, b, aufgezeichneten DIXON-Diagrammen zu ersehen.



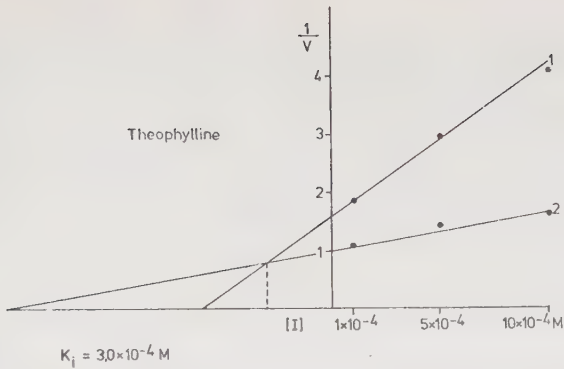


Fig.: 6a und 6b Hemmung der RinderherzPDE durch Pentifyllin und Theophyllin, gemessen an zwei verschiedenen Substratkonzentrationen (8-H³-3'5'-cAMP). Bestimmung der Inhibitorkonstanten K_i von den Dixon-Punkten.

1. (einfache Substratkonzentration) = 0,0650 mM;
2. (doppelte Substratkonzentration) = 0,1210 mM.

Ordinate: Das Ergebnis der Kontrolle (Wasser) bei doppelter Substratkonzentration wurde =1 gesetzt.

Es wurde bei zwei verschiedenen Substratkonzentrationen des zyklischen AMPs gemessen. Die Versuche wurden mit von 1×10^{-3} bis 1×10^{-5} M variierenden Xanthinkonzentrationen durchgeführt.

Für Pentifyllin wurde eine K_i von $2,7 \times 10^{-4} M$ gefunden, der Hemmungstyp war nicht-kompetitiv.

Die Theophyllinkurve dagegen zeigt einen kompetitiven Typ der Hemmung mit einer K_i vom $3,0 \times 10^{-4} M$.

Über den PDE-Hemmungstyp von Theophyllin und Coffein gibt es einige sich widersprechende Resultate: BUTCHER und SUTHERLAND (7) und CHEUNG (8) hatten einen kompetitiven Hemmungstyp nachgewiesen, während SENFT et al (21) und NAIR (15) von einem nicht-kompetitiven Typ berichten.

In den hier berichteten Experimenten war Theophyllin ein kompetitiver Inhibitor der RinderherzPDE mit einem K_i -Wert, der nahe dem in der Literatur (16) für gereinigte Phosphodiesterase lag.

Es ist wahrscheinlich, daß diese unterschiedlichen Aussagen über den Hemmungstyp der Methylxanthine auf die einzelnen Isoenzyme der Phosphodiesterase, die aus verschiedenen Organen und Tier-spezies stammen, zurückzuführen ist. In den Geweben der Ratte zum Beispiel sind sieben Isoenzyme der Phosphodiesterase identifiziert worden, wobei maximal vier davon in jeder Gewebeart vorhanden sind (14). Diese Isoenzyme unterscheiden sich sowohl

in ihrer Kinetik als auch in ihrer Substratspezifität. Es ist deshalb von Interesse, die Wirkung von Theophyllin und Pentifyllin auf die Phosphodiesterasen verschiedener Organe zu untersuchen und herauszufinden, ob die Methylxanthine irgendeine Spezifität im Hemmen dieser Phosphodiesterasen aufweisen. Weitergehende Versuche hierzu wurden am Meerschweinchen gemacht (23) und zeigten wiederum deutlich eine Affinität des Pentifyllin zum Gehirn.

ZUSAMMENFASSUNG

Die hemmende Wirkung der Methylxanthine Theophyllin - 1,3,-Dimethylxanthin - und Pentifyllin - 1-Hexyl-3,7,-Dimethylxanthin; Hauptwirksubstanz in Cosaldon^R - auf die Phosphodiesterase (PDE) für 3'5'-zyklisches Adenosinmonophosphat wurde in 'in vitro' Versuchen untersucht. Es wurden Phosphodiesterasen vom Rattenhirn und Rinderherzen verwendet. Auch der Einfluß von humanem Serumalbumin auf die Rinderherz-PDE-Hemmung durch die Xanthine wurde untersucht.

Es zeigte sich, daß Pentifyllin ein besserer Inhibitor der Phosphodiesterase sowohl des Rattenhirns als auch des Rinderherzes als Theophyllin ist. Der größte Unterschied der PDE-Hemmung zwischen Theophyllin und Pentifyllin zeigte sich an der Phosphodiesterase des Rattenhirns.

Bei den kinetischen Bestimmungen wurde an der Phosphodiesterase des Rinderherzes für Pentifyllin eine nicht-kompetitive Hemmung, für Theophyllin eine kompetitive gefunden.

Humanes Serumalbumin hat größeren Einfluß auf die PDE-Hemmung durch Pentifyllin als auf die durch Theophyllin. Dies könnte als eine Depotwirkung des Albumins für Pentifyllin gedeutet werden.

Auch in Experimenten an verschiedenen Organen (23) des Meerschweinchens zeigte sich eine deutliche Spezifität von Pentifyllin auf die Phosphodiesterase des Gehirns. Diese Wirkung des Pentifyllins stimmt mit seinen pharmakologischen und klinischen Resultaten überein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amthauer R.

Veränderung psychischer Leistungen durch ein Pharmakon,
das den Stoffwechsel im Gehirn beeinflusst.

Wien. klin. Wschr. 1971, 83, S. 659-663

2. Atkinson E.

The Energy Charge of the Adenylate Pool as a Regulatory
Parameter. Interaction with Feedback Modifiers.

Biochemistry 1968, 11, S. 4030-4034

3. Beer B., Chasin M., Chody D.E., Vogel J.R., Horovitz Z.P.

Cyclic adenosine 3'5' monophosphate phosphodiesterase
in brain: effect on anxiety.

Science 1972, 176, S. 428-430

4. Betz E. und J.H. Rodenhäuser

Gleichzeitige Durchblutungsregistrierung von Gehirn, Ader-
haut und Ciliarkörper bei Einwirkung vasoaktiver Substanzen.

Klin. Wschr. 1962, 40, S. 512-515

5. Breckenbridge B.M.

Cyclic AMP and drug action.

Ann. Rev. Pharmacol. 1970, 10, S. 19-34

6. Butcher R.W., Robinson G.A., Hardman J.G.,

Sutherland E.W.

The role of cyclic AMP in hormone actions.

Advanc. Enzyme Regul. 1968, 6, S. 357-89

7. Butcher R.W. and E.W. Sutherland

Adenosine 3'5' monophosphate in biological materials.

J. biol. Chem. 1962, 237, S. 1244

8. Cheung W.Y.

Properties of cyclic 3'5' nucleotide phosphodiesterase
from rat brain.

Biochemistry 1967, 6, S. 1079-1087

9. Dixon M.

The determination of enzyme inhibitor constants.

Biochemistry 1953, 55, S. 170-171

10. Köhler W.

Experimentelle Resultate unter pharmakologisch geförder-
tem Hirnstoffwechsel.

Wien. klin. Wschr. 1972, 84, S. 340-343

11. Kukovetz W.R. and G. Pösch

Inhibition of cyclic 3'5'-nucleotide phosphodiesterase as
a possible mode of action of papaverine and similiary
action drugs.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.

1970, 267, S. 189

12. Langan T.A.

Histone phosphorylation: stimulation by adenosine-3'5'-
monophosphate.

Science 1968, 162, S. 579-80

13. Miyamotu E., Kuo J.F., Greengard P.

Adenosine-3'5'-monophosphate-dependent protein kinase
from brain.

Science 1969, 165, S. 65

14. Monn E. and R.O. Christiansen

Adenosine-3'5'-monophosphate phosphodiesterase:
multiple molecular forms.

Science 1971, 173, S. 540

15. Nair K.G.

Purification and properties of 3'5' cyclic nucleotide
phosphodiesterase from dog heart.

Biochemistry 1966, 5, S. 150-157

16. Pösch G.

Assay of phosphodiesterase with radioactively labeled
cyclic 3'5'-AMP as substrate.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.

1971, 268, S. 272-299

17. Quadbeck G. und H. Tarrago-Humet

Experimentelle Untersuchung zur Beeinflussung der zere-
bralen Stoffwechselsituation durch Xanthinderivate.

La clinica terapeutica 1972, 60, S. 125

18. Robinson G.A., Butcher R.W. and E.W. Sutherland
Adenyl cyclase as an adrenergic receptor.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967, 139, S. 703
19. Robinson G.A., Butcher R.W. and E.W. Sutherland
Cyclic AMP.
Ann. Rev. Biochem. 1968, 37, S. 149.
20. Robinson G.A., Butcher R.W. and E.W. Sutherland
Fundamental concepts in drug-receptor interactions.
Academic Press, New York, 170, S. 59
21. Senft G., Munska K., Schultz G. und M. Hoffmann
Der Einfluß von Hydrochlorthiazid und anderen sulfonami-
nierten Diuretika auf 3'5' AMPPDEaktivität an der
Rattenniere.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
1968, 259, S. 344

22. Stefanovich V.

Effect of 3.7.-Dimetyl-1-(5-Oxo-hexyl)xanthine and
1-hexyl-3,7-dimethylxanthine on cyclic AMP phospho-
diesterase of the human umbilical cord vessel.

Research communications in chemical pathology and
pharmacology 1973, 5, S. 655

23. Stefanovich V.

Persönliches Gespräch in den Chemischen Werken
Albert, Wiesbaden-Biebrich.

24. Stoclet J.C.

Rôle biologique de l'AMP cyclique et actions medica-
menteuses.

Biol. méd. (Paris) 1972, 2, S. 185-204

25. Sutherland E.W. and T.W. Rall

Fractionation and characterization of a cyclic adenine
ribonucleotide formed by tissue particles.

J. biol. Chem. 1958, 232, S. 1077

26. Triner L., Nahas G.G., Vulliemoz Y., Overweg N.I.A.,
Verosky M., Habib D.V., Ngai S.H.
Cyclic AMP and smooth muscle function.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 185, S. 458-476
27. Triner L., Vulliemoz Y., Verosky M., Habib D.V.,
Nahas G.G.
Adenyl cyclase-phosphodiesterase system in arterial
smooth muscle.
Life Sci. 1972, 11, S. 817
28. Weiss B. and E. Costa
Regional and subcellular distribution of adenyl cyclase
and 3'5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase in brain
and pineal gland.
Biochem. pharmacol. 1968, 17, S. 2107-2116

Lebenslauf

Am 21.12.1950 wurde ich in Frankfurt am Main als zweiter von 3 Söhnen des Dr.med. Dipl.chem. Wolfgang Freiherrn von Pölnitz und dessen Ehefrau Ingeborg, geb. Beise, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule kam ich zunächst auf das Wöhlergymnasium in Frankfurt, wechselte von dort 1963 auf die Martin-Luther-Schule in Marburg und absolvierte schließlich das Abitur 1969 auf dem Gutenberggymnasium in Wiesbaden.

Im darauffolgenden Wintersemester 1969/70 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zunächst in Physik und Chemie, da mein Interesse, meine Begabung zur Schulzeit und wie aus psychologischen Tests (Amthauer) zu ersehen klar in die Richtung dieser beiden Fächer wies.

Im Laufe des ersten Semesters jedoch besuchte ich auch viele andere Vorlesungen, darunter auch einige medizinische. Noch im selben Semester entschloß ich mich Medizin zu studieren und wurde auch sogleich zum Sommersemester 1970 angenommen. Das Wintersemester 1969/70 wurde mir auf Antrag angerechnet. Am 2. Oktober 1970 bestand ich das Vorphysikum, am 10. April 1972 das Physikum. Das Staatsexamen habe ich im Juli 1975 bestanden.

An dieser Stelle möchte ich meinen Lehrern, Herrn Prof. Stefanovich und Herrn Prof. Bäßler, für ihre ständige Hilfe bei dieser Arbeit herzlichst danken.

